

© Коллектив авторов, 2025
УДК 616-092.18+577.115/616.69-008.6

Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Лабыгина А.В., Гребенкина Л.А., Колесникова Л.И.

Коррекция процессов окислительной модификации липидов и нуклеиновых кислот у мужчин с идиопатическим бесплодием: этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол)

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Иркутск, Россия, ул. Тимирязева, д. 16

Введение. Мужской фактор является причиной 50% случаев бесплодия, причем одним из основных звеньев его патогенеза является окислительный стресс, возникающий в результате усиления свободнорадикальных процессов в условиях снижения буферной емкости антиоксидантной защиты. Современные исследования свидетельствуют о возможной терапевтической ценности антиоксидантов в борьбе с мужским бесплодием, вызванным окислительным стрессом, однако существует необходимость в более всесторонних доказательных исследованиях. **Цель:** оценка содержания продуктов окислительного повреждения липидов и нуклеиновых кислот, а также состояния компонентов антиоксидантной защиты при применении этилметилгидроксипиридина малата у мужчин с идиопатическим бесплодием.

Методика. В исследовании приняли участие 80 мужчин с идиопатическим бесплодием (средний возраст $30,2 \pm 3,6$ лет). Контрольную группу составили 50 практически здоровых мужчин с реализованной репродуктивной функцией (средний возраст $30,9 \pm 4,5$ лет). В качестве материала для исследований использовали плазму, сыворотку крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Взятие проб крови производили в утренние часы натощак из локтевой вены в две пробирки: вакуумную пробирку с добавлением антикоагулянта ЭДТА-К3 и пробирку с активатором свёртывания.

Результаты. После курсового приема этилметилгидроксипиридина малата (30 суток) в крови мужчин с идиопатическим бесплодием отмечалось статистически значимое снижение показателей липопероксидации и деградации ДНК на фоне повышения мощности антиоксидантной системы, выразившегося достоверным повышением уровня СОД и АОА.

Заключение. В результате исследования установлено, что антиоксидантный препарат этилметилгидроксипиридина малат снижает интенсивность окислительных процессов в крови мужчин с идиопатическим бесплодием.

Ключевые слова: окислительный стресс; идиопатическое мужское бесплодие; антиоксиданты; этилметилгидроксипиридина малат

Для цитирования: Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Лабыгина А.В., Гребенкина Л.А., Колесникова Л.И. Коррекция процессов окислительной модификации липидов и нуклеиновых кислот у мужчин с идиопатическим бесплодием: этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(4): 101–110

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.101-110

Для корреспонденции: Курашова Надежда Александровна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии, ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, e-mail: nakurashova@yandex.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Колесникова Л.И.; сбор и обработка материала – Дашиев Б.Г., Лабыгина А.В.; подготовка иллюстративного материала – Курашова Н.А., Гребенкина Л.А.; статистическая обработка материала – Дашиев Б.Г., Курашова Н.А.; написание текста – Курашова Н.А., Колесников С.И.; редактирование – Лабыгина А.В., Колесников С.И. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Лабыгина А.В., Гребенкина Л.А., Колесникова Л.И.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственной темы № 121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи нигде ранее не публиковались.

Поступила 25.07.2025

Принята к печати 25.11.2025

Опубликована 30.12.2025

Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Labygina A.V., Grebenkina L.A., Kolesnikova L.I.

Correction of the processes of oxidative modification of lipids and nucleic acids in men with idiopathic infertility: ethylmethylhydroxypyridine malat (Ethoxidol)

Scientific centre for family health and human reproduction problems, 16 Timiryazev str., 664003, Irkutsk, Russian Federation

The male factor is the cause of 50% of cases of infertility, and one of the main factors of its pathogenesis is oxidative stress that occurs as a result of increased free radical processes and reduce the buffer capacity of antioxidant protection. Modern studies indicate the possible therapeutic value of antioxidants in the fight against male infertility caused by oxidative stress, but there is a need for deeper and more comprehensive evidence-based research. **Aim:** Assessment of the content of oxidative damage to lipids, nucleic acids and antioxidant protection components when using ethyl chemical hydroxypyridin in men with idiopathic infertility.

Methods. The study was attended by 80 men with idiopathic infertility (average age 30.2 ± 3.6 years). The control group of practically healthy men with a realized reproductive function was 50 volunteers (average age 30.9 ± 4.5 years). As a material for studies, plasma, blood serum and lizat of red blood cellswere used. Blood was made in the morning, on an empty stomach, from the elbow vein to two test tubes: a vacuum test tube with the addition of an anticoagulant Edta-K3 and a test tube with a clot activator.

Results. After the course of intake of the drug ethylmethylhydroxypyridine malat (30 days) in the blood of men with idiopathic infertility, there is a statistically significant decrease in lipoperoxidation and DNA destruction against the background of increasing the power of the antioxidant system, expressed in a reliable increase in the level of SOD and AOA. **Conclusion.** As a result of the study, it was found that the antioxidant drug ethylmethylhydroxypyridine Malat reduces the oxidative processes in the blood of men with idiopathic infertility.

Keywords: oxidative stress; idiopathic male infertility; antioxidants; ethylmethylhydroxypyridine malat

For citation: Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Labygina A.V., Grebenkina L.A., Kolesnikova L.I. Correction of the processes of oxidative modification of lipids and nucleic acids in men with idiopathic infertility: ethylmethylhydroxypyridine malat (Ethoxidol). *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya (Pathological physiology and experimental therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(4): 101–110. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.101–110.

For correspondence: **Nadezhda A. Kurashova**, PhD, leading researcher at the laboratory of pathophysiology, FSPSI «Scientific centre for family health and human reproduction problems», e-mail: nakurashova@yandex.ru

Author's contribution: concept and design of the study – Kolesnikova L.I.; collection and processing of material – Dashiev B.G., Labygina A.V.; statistical processing – Dashiev B.G., Kurashova N.A.; writing the text – Kurashova N.A., Kolesnikov S.I.; editing the text – Labygina A.V., Kolesnikov S.I. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Labygina A.V., Grebenkina L.A., Kolesnikova L.I.

Information about the authors:

Kurashova N.A., <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>

Dashiev B.G., <https://orcid.org/0000-0003-2698-0687>

Kolesnikov S.I., <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Labygina A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8190-6143>

Grebenkina L.A., <https://orcid.org/0000-0002-1263-5527>

Kolesnikova L.I., <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Financing. The work was performed as part of the state budget topic No. 121022500180-6 "Pathophysiological mechanisms and genetic-metabolic predictors of preservation of reproductive health and longevity in various age, gender and ethnic groups".

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 25.07.2025

Accepted 25.11.2025

Published 30.12.2025

Введение

Окислительный стресс (ОС) – усиление окислительных процессов в организме при недостаточном функционировании антиоксидантной системы, приводящее к смещению равновесия концентраций прооксидантных и антиоксидантных компонентов с последующей активацией процессов окисления. Соблюдение равновесного баланса между составляющими данной системы служит необходимым условием для поддержания нормального функционирования клетки. На настоящий момент можно считать полностью доказанным факт, что окислительный стресс сопровождается практически все патологические состояния организма и воздействие большинства стрессовых факторов [1–5].

Избыточный окислительный стресс рассматривается как одна из причин мужской infertility [4, 6]. Мужское бесплодие является глобальной проблемой современной системы здравоохранения. В различных странах мира оно выявляется в среднем у 15% мужчин репродуктивного возраста. В России число мужчин с бесплодием за последние два десятилетия увеличилось более чем в два раза. У каждого двадцатого молодого мужчины в настоящее время количество сперматозоидов недостаточно для нормального выполнения репродуктивной функции [6]. В большинстве случаев причины снижения фертильности остаются невыясненными, и, по различным оценкам, от 20 до 75% диагностированного мужского бесплодия считается идиопатическим [7–9]. По меньшей мере, у 40% пациентов наблюдается чрезмерная активация свободнорадикальных процессов, которые индуцируют перекисное окисление липидов и повреждение ДНК сперматозоидов с образованием 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, представляющего собой конечную форму окисленных гуаниновых оснований, которая не подвергается дальнейшей утилизации. Последний обладает высокой мутагенностью и может способствовать появлению до 75% новых мутаций в мужских первичных половых клетках [10].

Исходя из существенной роли окислительного стресса в развитии мужского бесплодия, для улучшения качества спермы проводится лечение пациентов различными препаратами с антиоксидантным действием, которые представляют собой природные или синтетические биомолекулы, препятствующие повреждению клеток [7, 11–13]. Однозначного ответа о пользе или вреде применения антиоксидантных препаратов для репродуктивного потенциала мужчины в настоящее время нет, многочисленные исследования достаточно противоречивы [14–16].

Этилметилгидроксипиридина малат, известный как Этоксидол, является одним из немногих зарегистрирован-

ных в России антиоксидантных препаратов, разрешенных к применению в медицинской практике. Благодаря многостороннему действию препарата обеспечиваются интенсификация процессов клеточного метаболизма и обмена веществ, регенерация клеток и нормализация липидного обмена [17]. Препарат ингибирует перекисное окисление липидов (ПОЛ), повышает активность супероксиддисмутазы (СОД), уменьшает вязкость мембран.

В связи с вышеизложенным, целью исследования являлась оценка у мужчин с идиопатическим бесплодием изменений содержания продуктов окислительного повреждения липидов и нуклеиновых кислот, а также состояния компонентов антиоксидантной защиты при применении этилметилгидроксипиридина малата.

Методика

В исследовании участвовали 80 мужчин (средний возраст 30,2±3,6 лет) с идиопатическим бесплодием из бесплодных супружеских пар, проходивших обследование и лечение на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск). Контрольную группу составили 50 практически здоровых мужчин (средний возраст 30,9±4,5 лет) с реализованной репродуктивной функцией. Критериями включения пациентов в исследование являлись: отсутствие беременности у супруги более 12 месяцев при регулярной половой жизни без контрацепции; невынашивание беременности супругой при наличии патозооспермии у мужчины; нормальное развитие наружных половых органов по данным физического обследования. Критерии включения в контрольную группу: наличие у супруги в анамнезе беременности, закончившейся родами в течение последних двух лет; нормозооспермия. Критерии исключения: возраст младше 20 или старше 45 лет; азооспермия, криптозооспермия, некрозооспермия; психосексуальная и эякуляторная дисфункция; наличие активных воспалительных процессов; лабораторные признаки воспалительных изменений придаточных половых желез; установленные генетические причины бесплодия; гипергонадотропный или гипогонадотропный гипогонадизм; варикоцеле; наличие иммунной формы бесплодия (MAR-test IgG > 50%); наличие выраженной соматической патологии.

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, (последняя редакция принята на 75-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, октябрь 2024 г. 75th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, October 2024). Исследование одобрено комите-

том по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка из протокола заседания №5 от 07.11.2019 г.).

Всем пациентам проведено обследование, включающее: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, лабораторную и инструментальную диагностику согласно клиническим рекомендациям «Мужское бесплодие» Российского общества урологов. Исследования эякулята проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Проведено нерандомизированное исследование влияния антиоксидантного препарата на показатели системы перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ). Исходя из клинических рекомендаций «Мужское бесплодие» Российского общества урологов, всем пациентам с идиопатическим мужским бесплодием для улучшения показателей эякулята и повышения вероятности зачатия рекомендовано соблюдение здорового образа жизни, включающего отказ от курения и приема алкоголя, умеренную физическую активность, нормализацию сна и режима питания. Первая группа ($n = 40$) следовала рекомендациям по ведению здорового образа жизни без добавления в рацион антиоксидантов, а группа сравнения ($n = 40$) не только соблюдала рекомендации по ведению здорового образа жизни, но и получала антиоксидантный препарат этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол). Пациенты принимали антиоксидантный препарат в течение 30 дней по 100 мг (1 таблетка) три раза в день во время еды.

В качестве материала для биохимических исследований использовали плазму, сыворотку крови и гемолизат эритроцитов. Забор крови производился в утренние часы натощак из локтевой вены в вакуумную пробирку с добавлением антикоагулянта ЭДТА-К3 и пробирку с активатором свёртывания.

Содержание компонентов системы ПОЛ-АОЗ: субстраты с двойными связями (Дв.св.), диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД-СТ), ТБК-активные продукты (ТБК-АП), общую антиокислительную активность (АОА), α -токоферол, ретинол, супероксиддисмутазу (СОД), восстановленный (GSH) и окисленный (GSSG) глутатион определяли в плазме крови и эритроцитарном гемолизате общепринятыми спектрофотометрическими и флуориметрическими методами. Регистрацию оптических плотностей и флуоресценции проводили на спектрофотометре BTS-350 (Испания), спектрофотометре СФ-2000 (Россия) и флюорате «Флюорат-02- АБФФ-Т» (Россия).

Продукты окислительной модификации ДНК определяли в сыворотке крови с использованием набора AssayDesigns DNA Damage ELISA Kit (США), основанного на быстром и чувствительном конкурентном имму-

ноферментном анализе с использованием моноклональных антител к 8-ОН-2-дезоксигуанозину (8-ОНдГ). Измерения проводили на анализаторе ELx808 (BioTek, США) при $\lambda = 450$ нм.

Использовали метод индивидуальной оценки окислительного стресса при помощи апробированного метода расчета коэффициента окислительного стресса (КОС) по соотношению про- и антиоксидантных факторов.

$$КОС = \frac{\left(\frac{ДК_i}{ДК_n}\right) \times \left(\frac{КДуСТ_i}{КДуСТ_n}\right) \times \left(\frac{ТБК-АП_i}{ТБК-АП_n}\right)}{\left(\frac{СОД_i}{СОД_n}\right) \times \left(\frac{GSH_i}{GSH_n}\right) \times \left(\frac{\alpha-токоферол_i}{\alpha-токоферол_n}\right) \times \left(\frac{ретинол_i}{ретинол_n}\right)}$$

где i – уровни показателей обследуемых пациентов, n – уровни показателей контрольной группы.

В норме коэффициент окислительного стресса стремится к условной единицы1 [8]. Чем больше величина коэффициента окислительного стресса, тем более интенсивны процессы липопероксидации и менее эффективна система антиоксидантной защиты (АОЗ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью специализированного пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 10 (Stat-Soft Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка, а также визуально-графическим методом. Проверка равенства генеральных дисперсий осуществлялась с помощью критерия Фишера (F-критерий). Оценка различий количественных показателей между изучаемыми группами проводилась непараметрическими методами статистического анализа с использованием критерия Манна–Уитни для независимых выборок и критерия Уилкоксона для связанных (зависимых) выборок. Данные представлены в виде медианы (Me), 1-го и 3-го квартилей (Q1; Q3). Анализ взаимосвязей показателей проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Авторы ряда клинических исследований и метаанализов, включающие в первоначальные выборки всех мужчин с идиопатическим бесплодием, неизбежно «усредняют» результаты и получают данные о невысокой эффективности антиоксидантов. Анализ ряда исследований позволяет предположить, что существует определенная группа мужчин, которые получают явную пользу от приема антиоксидантов при правильно выделенной целевой группе. В наше исследование включены мужчины с повышенным уровнем окислительного стресса в крови.

У мужчин с идиопатическим бесплодием, включенных в группу без приема антиоксидантов, коэффициент окислительного стресса выше в 4 раза по сравнению с фертильными мужчинами и составляет 4,4 и 1,1 ($p < 0,05$) соответственно. У мужчин с идиопатическим бесплодием, вошедших в группу сравнения с применением антиоксидантного препарата, коэффициент окислительного стресса выше в 5,3 раза по сравнению с фертильными мужчинами и составляет 5,8 и 1,1 ($p < 0,05$) соответственно. Представленное значение коэффициента окислительного стресса свидетельствует о значительном дисбалансе в системе ПОЛ-АОЗ в сторону усиления процессов перекисного окисления липидов у мужчин с идиопатическим бесплодием.

Сравнение показателей свободнорадикального окисления между мужчинами с идиопатическим бесплодием и контрольной группой демонстрирует изменение в системе «ПОЛ-АОЗ» в сторону большего содержания субстратов и продуктов липопероксидации и концентрации 8-OHdG у мужчин с идиопатическим бесплодием (табл. 1, 2). Причиной этого может быть длительное влияние повреждающего фактора, способствующее истощению ресурсов системы антиоксидантной защиты, в нашем случае – снижению концентрации α -токоферола и активности СОД.

В крови мужчин с бесплодием, не принимавших этилметилгидроксипиридина малат, установлено достоверное снижение уровня 8-OHdG (табл. 1), что, возможно, является следствием устранения стрессовых факторов посредством соблюдения рекомендаций по здоровому образу жизни.

После приема антиоксидантного препарата в крови мужчин с идиопатическим бесплодием отмечается достоверно значимое снижение концентрации субстратов с ненасыщенными двойными связями на 18%, уровня ТБК-активных продуктов на 48% и 8-OHdG на 27%, что свидетельствует о снижении деструктивного влияния продуктов липопероксидации на организм. После приема этилметилгидроксипиридина малата у мужчин с бесплодием установлено увеличение мощности антиоксидантной системы крови, выражающееся в достоверном повышении активности ее ферментативного звена – СОД на 7% и антиоксидантной активности (АОА) на 86% на фоне значимого снижения уровня GSSG на 18% (табл. 2).

Ранее нами было установлено положительное влияние курсового приема этилметилгидроксипиридина малата у мужчин с идиопатическим бесплодием на некоторые показатели сперматогенеза, в частности подвижность, жизнеспособность и количество морфологически нормальных форм сперматозоидов. Также нами выявлено сниже-

ние продуктов ПОЛ и повышение общей АОА и активности СОД в эякуляте мужчин с идиопатическим бесплодием [18]. Учитывая полученные ранее данные, мы провели корреляционный анализ и выявили у мужчин с идиопатическим бесплодием наличие двух отрицательных взаимосвязей: между концентрацией ретинола в крови и жизнеспособностью сперматозоидов ($r_s = -0,3$; $p \leq 0,05$) и между коэффициентом окислительного стресса в крови и объемом эякулята ($r_s = -0,4$; $p \leq 0,05$). После приема антиоксидантного препарата выявлено четыре взаимосвязи: положительные между концентрацией ретинола и объемом эякулята ($r_s = 0,4$; $p \leq 0,05$), между активностью СОД в крови и количеством морфологически нормальных сперматозоидов ($r_s = 0,4$; $p \leq 0,05$), между активностью СОД в крови и жизнеспособностью сперматозоидов ($r_s = 0,5$; $p \leq 0,05$) и между коэффициентом окислительного стресса в крови и концентрацией сперматозоидов ($r_s = 0,4$; $p \leq 0,05$).

У мужчин с идиопатическим бесплодием, не принимавших антиоксидантные препараты, также установлены четыре корреляционные взаимосвязи: отрицательные – между субстратами с двойными связями и объемом эякулята ($r_s = -0,3$; $p \leq 0,05$), между концентрацией GSSG и подвижностью сперматозоидов ($r_s = -0,3$; $p \leq 0,05$), концентрацией GSSG и количеством морфологически нормальных форм сперматозоидов ($r_s = -0,3$; $p \leq 0,05$). Положительная взаимосвязь установлена между концентрацией токоферола и жизнеспособностью сперматозоидов ($r_s = 0,4$; $p \leq 0,05$).

Корреляционный анализ показателей системы ПОЛ-АОЗ у мужчин с идиопатическим бесплодием в крови и эякуляте показал наличие одной взаимосвязи между общей АОА крови и активностью СОД в эякуляте ($r_s = 0,4$; $p \leq 0,05$). После приема этилметилгидроксипиридина малата выявлено пять положительных взаимосвязей: между ДС в крови и ДК в эякуляте ($r_s = 0,5$; $p \leq 0,05$), КД и СТ в крови и ДК в эякуляте ($r_s = 0,5$; $p \leq 0,05$), активностью СОД в крови и СОД в эякуляте ($r_s = 0,5$; $p \leq 0,05$), активностью СОД в крови и GSSG в эякуляте ($r_s = 0,4$; $p \leq 0,05$). У мужчин с идиопатическим бесплодием, не принимавших этилметилгидроксипиридина малат, выявлено три отрицательных взаимосвязи: между активностью СОД в крови и общей АОА в эякуляте ($r_s = -0,4$; $p \leq 0,05$), концентрацией ТБК-активных продуктов в крови и концентрацией GSSG в эякуляте ($r_s = -0,5$; $p \leq 0,05$), концентрацией GSSG в крови и α -токоферола в эякуляте ($r_s = -0,3$; $p \leq 0,05$).

Таким образом, динамика корреляционных взаимосвязей свидетельствует о положительном влиянии антиоксидантного препарата этилметилгидроксипиридина малата на параметры сперматогенеза и показатели си-

Таблица 1/Table 1

Показатели ПОЛ-АОЗ и деструкции ДНК в крови мужчин с идиопатическим бесплодием, не принимавших этилметилгидроксипиридина малат

Indicators POL-AOP and DNA destruction in the blood of men with idiopathic infertility who did not take ethylmethylhydroxypyridine malat

Показатели Indicators	Фертильные мужчины / fertile men n = 50	Мужчины с бесплодием / infertile men (n = 40)	Мужчины с бесплодием через 1 мес/ infertile men after 1 month (n = 40)	Уровень Значимости / level significance
	mediana [Q1; Q3]			
Дв. св., у.е. Dv.sv., units	3,04 [2,58; 3,88]	2,21 [1,63; 2,82]	2,05 [1,41; 2,44]	$P_U < 0,05$ $P_W > 0,05$
ДК, мкмоль/л DK, mkmol/l	1,98 [1,38; 2,42]	1,86 [1,08; 2,68]	1,6 [1,12; 2,41]	$P_U > 0,05$ $P_W > 0,05$
КД_СТ, у.е. KD_ST, units	0,34 [0,26; 0,4]	0,5 [0,37; 0,71]	0,48 [0,4; 0,65]	$P_U < 0,05$ $P_W > 0,05$
ТБК-АП, мкмоль/л ТБК-АР, mkmol/l	0,77 [0,47; 1,48]	1,33 [1,0; 2,26]	1,52 [1,09; 1,98]	$P_U < 0,05$ $P_W > 0,05$
АОА, у.е. AOA, units	17,69 [13,07; 21,44]	10,97 [8,07; 15,1]	9,91 [6,94; 15,37]	$P_U < 0,05$ $P_W > 0,05$
α-токоферол, мкмоль/л α-tocopherol, mkmol/l	10,1 [7,77; 13,37]	6,06 [5,19; 6,99]	5,5 [4,29; 6,8]	$P_U < 0,05$ $P_W > 0,05$
ретинол, мкмоль/л retinol, mkmol/l	0,58 [0,5; 1,05]	0,52 [0,45; 0,59]	0,54 [0,41; 0,63]	$P_U > 0,05$ $P_W > 0,05$
СОД, у.е. SOD, units	1,75 [1,71; 1,84]	1,59 [1,56; 1,63]	1,57 [1,53; 1,61]	$P_U < 0,05$ $P_W > 0,05$
GSH, ммоль/л GSH, μmol/l	2,13 [1,84; 2,27]	2,39 [2,08; 2,79]	2,5 [2,11; 2,66]	$P_U > 0,05$ $P_W > 0,05$
GSSG, ммоль/л GSSG, μmol/l	1,79 [1,75; 1,97]	2,21 [1,98; 2,54]	2,18 [1,99; 2,67]	$P_U < 0,05$ $P_W > 0,05$
8-OHdG, нг/мл 8-OHdG, ng/ml	3,1 [1,7; 4,4]	8,1 [6,71; 9,05]	7,91 [6,38; 8,92]	$P_U < 0,05$ $P_W < 0,05$

Примечание: P_U – уровень значимости U-критерия Манна–Уитни (непараметрический критерий для сравнения двух независимых переменных (группы 1 и 2)); P_W – уровень значимости критерия Уилкоксона (непараметрический критерий для сравнения двух зависимых переменных (группы 2 и 3)).

Note: P_U – the level of significance of the Mann–Whitney U-test (non-parametric criterion for comparing two independent variables (groups 1 and 2)); P_W is the level of significance of the Wilcoxon criterion (a non-parametric criterion for comparing two dependent variables (groups 2 and 3)).

стемы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» на системном (кровь) и локальном (эякулят) уровнях.

Обсуждение

Полученные нами результаты согласуются с данными ведущих экспертов, установивших, что наиболее

распространенной причиной идиопатического бесплодия является окислительный стресс [17, 19]. Результаты исследований свидетельствуют, что признаки ОС выявляются у большинства мужчин, состоящих в бесплодном браке, причем у 80% пациентов с идиопатическим бесплодием и только у 20–30% мужчин с другими формами бесплодия [7–9]. Вследствие этого специали-

Таблица 2/ Table 2

Показатели ПОЛ-АОЗ и деструкции ДНК в крови мужчин с идиопатическим бесплодием до и после приема этилметилгидрокси-пиридина малата

Indicators POL-AOP and DNA destruction in the blood of men with idiopathic infertility before and after taking ethylmethylhydroxypyridine malat

Показатели/ Indicators	Фертильные мужчины/ fertile men n = 50	Мужчины с бесплодием до приема препарата/ Infertility men before taking the drug n = 30	Мужчины с бесплодием после приема препарата/ Infertility men after taking the drug n = 30	Уровень Значимости / level significance
	mediana [Q1; Q3]			
Дв. св., у.е. Dv.sv., units	3,04 [2,58; 3,88]	2,32 [1,88; 2,68]	1,98 [1,54; 2,36]	$P_U < 0,05$ $P_W < 0,05$
ДК, мкмоль/л DK, mkmol/l	1,98 [1,38; 2,42]	1,75 [1,12; 2,12]	1,6 [1,04; 2,06]	$P_U > 0,05$ $P_W > 0,05$
КД_СТ, у.е. KD_ST, units	0,34 [0,26; 0,4]	0,56 [0,28; 0,56]	0,51 [0,36; 0,64]	$P_U > 0,05$ $P_W > 0,05$
ТБК-АП, мкмоль/л TBK-AP, mkmol/l	0,77 [0,47; 1,48]	1,97 [1,74; 2,62]	1,13 [0,81; 1,51]	$P_U < 0,05$ $P_W < 0,05$
АОА, у.е. AOA, units	17,69 [13,07; 21,44]	8,22 [6,97; 9,4]	14,96 [11,52; 16,9]	$P_U < 0,05$ $P_W < 0,05$
α-токоферол, мкмоль/л α-tocopherol, mkmol/l	10,1 [7,77; 13,37]	6,9 [6,32; 7,46]	6,24 [5,51; 7,9]	$P_U < 0,05$ $P_W > 0,05$
ретинол, мкмоль/л retinol, mkmol/l	0,58 [0,5; 1,05]	0,48 [0,42; 0,54]	0,58 [0,51; 0,65]	$P_U > 0,05$ $P_W > 0,05$
СОД, у.е. SOD, units	1,75 [1,71; 1,84]	1,62 [1,58; 1,66]	1,69 [1,65; 1,76]	$P_U < 0,05$ $P_W < 0,05$
GSH, ммоль/л GSH, μmol/l	2,13 [1,84; 2,27]	2,21 [1,98; 2,36]	2,19 [1,99; 2,5]	$P_U > 0,05$ $P_W > 0,05$
GSSG, ммоль/л GSSG, μmol/l	1,79 [1,75; 1,97]	2,46 [2,26; 2,8]	2 [1,87; 2,33]	$P_U < 0,05$ $P_W < 0,05$
8-OHdG, нг/мл 8-OHdG, ng/ml	3,1 [1,7; 4,4]	7,52 [6,15; 8,36]	5,26 [4,19; 6,39]	$P_U < 0,05$ $P_W < 0,05$

сты по репродуктивному здоровью мужчин предложили рассматривать мужское бесплодие, вызванное ОС (MOSI: male oxidative stress infertility), в качестве самостоятельной классификационной категории и активизировать работу по стандартизации способов его диагностики и коррекции [9].

Современные исследования демонстрируют значимую роль антиоксидантов в повышении качества спермы, в частности в увеличении количества, подвижности, жизнеспособности и улучшении морфологии. А. Nadjarzadeh и соавторы выявили положительную корреляцию между нормальной морфологией сперматозоидов и увеличением

активности СОД при приеме коэнзима Q10 [8]. Антиоксиданты играют решающую роль в защите ДНК сперматозоидов от окислительного повреждения, обеспечивая сохранение целостности генетического материала. С. Abad и соавт. сообщили о значительном улучшении целостности ДНК сперматозоидов у инфертильных мужчин при пероральном приеме антиоксидантов [20].

По данным метаанализа А. Agarwal и соавторов, прием антиоксидантов (как моно-, так и в сочетании) значительно улучшает концентрацию сперматозоидов, прогрессивную и общую подвижность, а также морфологию сперматозоидов. Использование антиоксидантных препаратов в целом оказывает положительное влияние на параметры анализа спермы, независимо от используемой добавки [21]. Имеются данные о благоприятном терапевтическом эффекте при пероральном употреблении витамина Е у инфертильных мужчин. Так, после приёма и повышения его уровня в крови функциональный тест прикрепления спермиев к zona pellucida неоплодотворённой яйцеклетки человека становился положительным. Также сообщалось о повышении частоты наступления беременности после введения витамина Е в рацион мужчин, состоящих в бесплодном браке [22]. Такие антиоксиданты, как витамин С, коэнзим Q10, мелатонин, L-карнитин и глутатион, продемонстрировали уменьшение ОС и улучшение качества спермы, однако научный консенсус относительно их окончательной эффективности в плане успешного зачатия и деторождения у бесплодных супружеских пар остается неубедительным из-за различных проблем в методологиях исследований [8].

Нами установлено, что после приема антиоксидантного препарата этилметилгидроксипиридина малата в крови мужчин с идиопатическим бесплодием отмечается значимое снижение показателей ПОЛ и деструкции ДНК на фоне повышения мощности антиоксидантной системы, выражающееся в достоверном повышении уровня СОД и АОА, что свидетельствует об эффективном снижении выраженности ОС у мужчин с идиопатическим бесплодием.

Ранее нами также было показано, что одним из механизмов патогенеза репродуктивных нарушений у мужчин является развитие ОС с накоплением ТБК-активных продуктов в крови и эякуляте на фоне снижения активности СОД [4, 19]. Основным ТБК-активным продуктом является МДА, который способен вступать в реакции с основаниями гуанозина и, тем самым, может быть причиной

повышенного уровня 8-OHdG у мужчин с бесплодием. При этом, после устранения стрессового фактора либо подбора адекватного лечения, приводящего к стойкой ремиссии, уровень 8-OHdG в ДНК быстро снижается до базовых значений. Это обусловлено наличием специфической гликозилазы OGG1, которая распознает и удаляет это соединение. Фермент последовательно катализирует гидролиз N-гликозидной связи (ДНК-гликозилазная активность) и разрыв цепи ДНК с 3'-стороны от повреждения по механизму β-элиминирования [1, 15].

К сожалению, факт существования оксидативно-го стресса (ОС) у инфертильных мужчин игнорируется большинством специалистов в области лечения мужского бесплодия. Вместо этого обычно предлагаются рутинные способы коррекции мужской инфертильности, а в случаях тяжёлой патоспермии стали широко применять вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Так как избыток АФК приводит к индуцированному апоптозу сперматозоидов и повреждению их ДНК, методы ВРТ, по мнению некоторых авторов, не могут считаться альтернативой патогенетической терапии в случаях развития ОС в репродуктивной системе мужчины, поскольку не устраняют повреждающий фактор и, таким образом, повышают риск выкидышей и нарушений развития плода. Кроме того, есть данные, что использование ВРТ само по себе способно повышать уровень ОС в сперматозоидах [23].

Заключение

Поиск и разработка способов коррекции окислительного стресса являются крайне актуальной проблемой современной медицины. Одним из способов, который может быть эффективен в клинических условиях, является применение антиоксидантов. Антиоксиданты, уменьшая окислительный стресс и улучшая качество спермы, могут повысить вероятность успешного зачатия у пар, столкнувшихся с бесплодием. Однако крайне важно подходить к антиоксидантной терапии разумно, учитывая вариабельность индивидуальных реакций и потенциальное взаимодействие с другими методами лечения. Разработка показаний к измерению показателей окислительного стресса необходима на уровне клинических рекомендаций.

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Иркутск.

Литература

(п.п. 1; 2; 4; 8-16; 19-23 см. References)

3. Семенова Н.В., Бричагина А.С., Никитина О.А. и др. Параметры карбонильного стресса и окислительная модификация ДНК при возрастной менопаузе у женщин русской и бурятской этнических групп. *Экология человека*. 2022; 6: 415–23. <https://doi.org/10.17816/humeco105578>
4. Лабыгина А.В., Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Курашова Н.А., Долгих М.И. др. Содержание ретинола и репродуктивные нарушения у жителей Восточной Сибири (обзор литературы). *Экология человека*. 2018; 4: 51–8. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-4-51-58>
5. Корнеев И.А. Мужское бесплодие при оксидативном стрессе: пути решения проблемы. *Урология*. 2022; 1: 102–8. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.1.102-8>
6. Виноградов И.В., Габля М.Ю., Рогозин Д.С. Лечение infertility у мужчин с патоспермией на фоне оксидативного стресса. *Урология*. 2023; 2: 73–9. <https://doi.org/10.18565/urology.2023.2.73-79>
17. Дадашева М.Н., Тараненко Н.Ю., Агафонов Б.В., Чудаков С.Ю. Патогенетическая терапия новым отечественным антиоксидантом Этоксидолом при цереброваскулярной болезни. *Вестник семейной медицины*. 2015; 1-2: 12–6.
18. Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Лабыгина А.В., Колесникова Л.И. Окислительный стресс и показатели сперматогенеза у мужчин с идиопатическим бесплодием до и после приема этилметилгидроксипиридин малата. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(3): 23–30. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2024.03.23-30>

References

1. Semenova N.V., Madaeva I.M., Brichagina A.S., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as an oxidative stress marker in insomnia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 171(3): 384–7. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05233-0>
2. Darenskaya M.A., Belenkaya L.V., Atalyan A.V., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Nadelyaeva Ya.G., Kolesnikova L.I. Oxidative stress reactions in women of reproductive age with metabolic syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023; 174(5): 601–4. <https://doi.org/10.1007/s10517-023-05754-w>
3. Semenova N.V., Brichagina A.S., Nikitina O.A., Madaeva I.M., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Carbonil stress parameters and DNA oxidative modification in russian and buryat women with age-related menopause. *Ekologiya cheloveka*. 2022; 6: 415–23. <https://doi.org/10.17816/humeco105578> (in Russian)
4. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Oxidative stress, telomere length and telomerase activity in spermatogenesis disorders (review of scientific activity). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023; 176(2): 115–22. <https://doi.org/10.1007/s10517-024-05979-3>
5. Labygina A.V., Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A., Kurashova N.A., Dolgikh M.I. et al. Retinol content and reproductive disorders in residents of Eastern Siberia (literature review). *Ekologiya cheloveka*. 2018; 4: 51–8. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-4-51-58> (in Russian)
6. Korneev I.A. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Urologiya*. 2022; 1: 102–8. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.1.102-108> (in Russian)
7. Vinogradov I.V., Gabliya M.Ju., Rogozin D.S. Treatment of infertility in men with pathospermia associated with oxidative stress. *Urologiya*. 2023; 2: 73–9. <https://doi.org/10.18565/urology.2023.2.73-79> (in Russian)
8. Nadjarzadeh A., Shidfar F., Amirjannati N., Vafa M.R., Motevalian S.A., Gohari M.R. et al. Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Antioxidant Enzymes Activity and Oxidative Stress of Seminal Plasma: A Double-blind Randomised Clinical Trial. *Andrologia*. 2014; 46: 177–83.
9. Agarwal A., Parekh N., Panner Selvam M.K., Henkel R., Shah R., Homa S. et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World. J. Mens. Health*. 2019; 37(3): 296–312. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190055>
10. Lord T., Aitken R. Fertilization stimulates 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine repair and antioxidant activity to prevent mutagenesis in the embryo. *Developmental Biology*. 2015; 406: 1–13.
11. De Ligny W., Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Jordan V., Fleischer K., de Bruin J.P. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 5(5): CD007411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub5>
12. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A., Stankiewicz M.T., Jordan V., Showell M.G. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3(3): CD007411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub4>
13. Kaltsas A. Oxidative Stress and Male Infertility: The Protective Role of Antioxidants. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(10): 1769. <https://doi.org/10.3390/medicina59101769>
14. Dutta S., Sengupta P., Roychoudhury S. et al. Antioxidant Paradox in Male Infertility: 'A Blind Eye' on Inflammation. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(1): 167. <https://doi.org/10.3390/antiox11010167>
15. Agarwal A., Finelli R., Panner Selvam M.K., Leisegang K., Majzoub A., Tadros N. et al. A Global Survey of Reproductive Specialists to Determine the Clinical Utility of Oxidative Stress Testing and Antioxidant Use in Male Infertility. *World J. Mens. Health*. 2021; 39(3): 470–88. <https://doi.org/10.5534/wjmh.210025>
16. Beygi Z., Forouhari S., Mahmoudi E., Hayat S.M.G., Nourimand F. Role of Oxidative Stress and Antioxidant Supplementation in Male Fertility. *Curr Mol Med*. 2021; 21(4): 265–82. <https://doi.org/10.2174/1566524020999200831123553>
17. Dadasheva M.N., Taranenko N.Ju., Agafonov B.V., Chudakov S.Ju. Pathogenetic therapy with the new domestic antioxidant Ethoxidol for cerebrovascular disease. *Vestnik semeynoy meditsiny*. 2015; 1-2: 12–6. (in Russian)

18. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Labigina A.V., Kolesnikova L.I. Oxidative stress and indicators of spermatogenesis in men with idiopathic infertility before and after taking ethylmethylhydroxypyridine malat. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2024; 68(3): 23–30. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2024.03.23-30> (in Russian)
19. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Indicators of the lipid peroxidation-antioxidant protection system as important metabolic markers of reproductive potential in men. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 171(6): 685–90. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05295-0>
20. Abad C., Amengual M.J., Gosálvez J., Coward K., Hannaoui N., Benet J. et al. Effects of Oral Antioxidant Treatment upon the Dynamics of Human Sperm DNA Fragmentation and Subpopulations of Sperm with Highly Degraded DNA. *Andrologia*. 2013; 45: 211–6.
21. Agarwal A., Cannarella R., Saleh R., Harraz A.M., Kandil H., Salvio G. et al. Impact of Antioxidant Therapy on Natural Pregnancy Outcomes and Semen Parameters in Infertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *World J Mens Health*. 2023; 41(1): 14–48. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220067>
22. Gvozdjakova A., Kucharska J., Lipkova J., Bartolcicova B., Dubravicky J., Vorakova M. et al. Importance of the assessment of coenzyme Q10, alpha-tocopherol and oxidative stress for the diagnosis and therapy of infertility in men. *Bratislava Medical Journal*. 2013; 114(11): 607–9.
23. Borghet M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*. 2018; 62: 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>

Сведения об авторах:

Курашова Надежда Александровна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. патофизиологии репродукции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, e-mail: nakurashova@yandex.ru

Дашиев Баир Гомбоевич, канд. мед. наук, мл. науч. сотр., врач уролог-андролог, лаб. патофизиологии репродукции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, e-mail: bairdashiev@mail.ru

Колесников Сергей Иванович, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, гл. науч. сотр. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, e-mail: sikolesnikov1@rambler.ru

Лабыгина Альбина Владимировна, доктор мед. наук, науч. сотр. лаб. гинекологической эндокринологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, e-mail: albinalab2212@mail.ru

Гребенкина Людмила Анатольевна, доктор биол. наук, науч. сотр. лаб. патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Колесникова Любовь Ильинична, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, науч. руководитель ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru